



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 10/01

Gesuchsnummer:

10967/64

Anmeldungsdatum:

25. November 1959, 18 Uhr

Patent erteilt:

15. Januar 1965

Patentschrift veröffentlicht: 15. April 1965

S

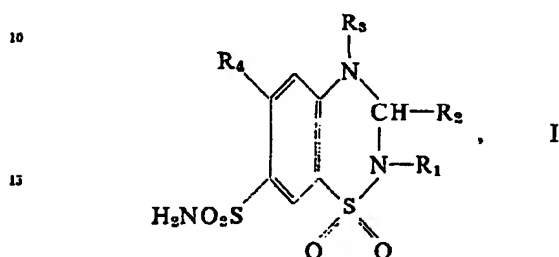
HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyden

George deStevens und Lincoln Harvey Werner, Summit (N. J., USA), sind als Erfinder genannt worden

Es ist bekannt, daß 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde, welche in 2-Stellung unsubstituiert oder durch einen Alkylrest substituiert sind, und deren Salze eine diuretische und natriuretische Wirksamkeit aufweisen. Es wurde nun gefunden, daß 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyde, welche in 2-Stellung einen araliphatischen Rest tragen, der Formel



worin R_1 für einen unsubstituierten oder substituierten araliphatischen Kohlenwasserstoffrest, R_2 für Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, R_3 für Wasserstoff oder Alkyl und R_4 für Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl stehen, und die Salze – besonders mit Alkalimetallen – dieser Verbindungen eine besonders starke Wirksamkeit aufweisen. Die Erfindung betrifft nun die Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Der Rest R_1 steht besonders für einen monocyclischen Aralkylrest, worin der Alkylrest vorzugsweise 1–3 Kohlenstoffatome enthält, wie der Benzyl-, 1-Phenyl-äthyl-, 2-Phenyl-propyl-, 3-Phenyl-propyl, α,α -Dimethyl-benzyl- oder der 2-Phenyl-isopropylrest.

Diese Reste können im aromatischen Rest auch substituiert sein, z. B. durch Alkylgruppen, wie

Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropyl-, oder Halogenalkyl-, z. B. Trifluormethyl-, Alkoxygruppen, z. B. Methoxy- oder Äthoxygruppen,

Alkylendioxy-, z. B. Methylendioxy-, Alkylmercapto-, z. B. Methylmercapto- oder Äthylmercapto-, Nitro oder Aminogruppen, besonders die N,N-Dialkyl-aminogruppen, z. B. N,N-Dimethyl-aminogruppe, oder Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome.

Solche substituierte monocyclische Aralkylreste sind z. B. substituierte Benzylreste, wie alkyl-substituierte Benzyl-, z. B.

3-Methyl-benzyl-, 4-Methyl-benzyl-, alkoxy-substituierte Benzyl-, z. B.

2-Methoxy-benzyl-, 4-Methoxy-benzyl-,

3,4-Dimethoxy-benzyl- oder

3,4,5-Trimethoxy-benzyl-,

alkylendioxy-substituierte Benzyl-, z. B.

3,4-Methylendioxy-benzyl-,

alkylmercapto-substituierte Benzyl-, z. B.

4-Methyl-mercaptobenzyl-,

nitro-substituierte Benzyl-, z. B.

3-Nitro-benzyl- oder 4-Nitro-benzyl-,

N,N-dialkylamino-substituierte Benzyl-, z. B. die

3-N,N-Dimethylamino-benzyl- oder

4-Dimethylamino-benzyl-, oder

halogen-substituierte Benzyl-, z. B.

3-Fluoro-benzyl-, 4-Chlor-benzyl-,

4-Brom-benzyl-, 3,4-Dichlor-benzyl- oder

2,5-Dibrom-benzylreste.

Substituierte 2-Phenyläthylreste sind z. B.

2-alkyl-substituierte Phenyläthyl-, z. B.

2-(3-Methyl-phenyl)-äthyl-,

- 2-(4-Methyl-phenyl)-äthyl- oder
 2-(4-Isopropyl-phenyl)-äthyl-,
 2-(alkoxy-substituierte Phenyl)-äthyl-, z. B.
 2-(2-Methoxy-phenyl)-äthyl-,
 2-(4-Methoxy-phenyl)-äthyl-,
 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthyl-,
 2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-äthyl-,
 2-(alkylendioxy-substituierte Phenyl)-äthyl-, z. B.
 2-(3,4-Methylendioxy-phenyl)-äthyl-,
 2-(alkylmercapto-substituierte Phenyl)-äthyl-, z. B.
 2-(4-Methylmercapto-phenyl)-äthyl-,
 2-(nitro-substituierte Phenyl)-äthyl-, z. B.
 2-(3-Nitro-phenyl)-äthyl-,
 2-(4-Nitro-phenyl)-äthyl-,
 2-(dialkylamino-substituierte Phenyl)-äthyl-, z. B.
 2-(3-Dimethylamino-phenyl)-äthyl-,
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-äthyl- oder
 2-(halogen-substituierte Phenyl)-äthyl-, z. B.
 2-(3-Fluor-phenyl)-äthyl-,
 2-(4-Chlor-phenyl)-äthyl-,
 2-(4-Brom-phenyl)-äthyl-,
 2-(3,4-Dichlor-phenyl)-äthyl- oder
 2-(2,5-Dibrom-phenyl)-äthylreste.

In andern monocyclischen Aralkylresten, wie den obengenannten, kann der aromatische Rest ebenfalls in dieser Weise substituiert sein, wie beispielsweise der

- 1-(4-Chlor-phenyl)-äthyl-,
 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-äthyl-,
 2-(3-Methyl-phenyl)-propyl-,
 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propyl-,
 2-(3,4-Dichlor-phenyl)-isopropyl- oder der
 1-(3-Fluor-phenyl)-isopropylrest.

Der Rest R_1 kann auch für bicyclische Aralkylreste stehen, wie

- 1-Naphthyl-methyl-, 2-Naphthyl-methyl-,
 2-(1-Naphthyl)-äthyl- oder
 2-(2-Naphthyl)-äthylreste,
 welche ebenfalls die obengenannten weiteren Substituenten aufweisen können.

R_1 kann auch einen mono- oder bicyclischen Aralkenylrest, z. B. den

- 3-Phenylprop-2-enyl-,
 4-Phenylbut-2-enyl- oder
 3-(2-Naphthyl)-prop-2-enylrest,

darstellen, die in den Arylresten mit den bereits obengenannten Substituenten substituiert sein können.

Außer für Wasserstoff kann R_2 auch für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, z. B. einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 1-9 Kohlenstoffatomen, stehen, wie einen Alkylrest, z. B.

- Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl,
 Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl,
 Isopentyl, Neopentyl,

einen Alkenylrest, z. B. Vinyl oder 1-Propenyl, einen Alkylrest, z. B. Äthynyl, einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, im besonderen einen monocyclischen, gesättigten oder 1-2 Doppelbindungen enthaltenden cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, welcher 3-7 Kohlen-

stoffatome als Ringglieder enthält, besonders einen Cycloalkylrest mit 5-6 Ringkohlenstoffatomen, z. B.

Cyclopentyl, Cyclohexyl,
 oder einen Cycloalkenylrest mit 5-6 Ringkohlenstoffatomen, z. B.

2-Cyclopentenyl, 3-Cyclopentenyl,
 2-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl,
 oder einen durch einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, in erster Linie durch einen monocyclischen, gesättigten oder 1-2 Doppelbindungen aufweisenden cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3-7 Ringkohlenstoffatomen substituierten Alkylrest, der 1-7 Kohlenstoffatome, besonders 1-3 Kohlenstoffatome, enthält, wie einen Cycloalkylalkylrest mit 5-6 Ringkohlenstoffatomen, z. B.

Cyclopentyl-methyl, 1-Cyclopentyl-äthyl,
 2-Cyclopentyl-äthyl, 1-Cyclopentyl-propyl,
 3-Cyclopentyl-propyl, Cyclohexyl-methyl,
 1-Cyclohexyl-äthyl, 2-Cyclohexyl-äthyl,
 1-Cyclohexyl-propyl, 3-Cyclohexyl-propyl,
 oder einen Cycloalkenylalkylrest mit 5-6 Ringkohlenstoffatomen, wie

2-Cyclopentenyl-methyl, 3-Cyclopentenyl-methyl,
 2-(2-Cyclopentenyl)-äthyl,
 2-Cyclohexenyl-methyl,
 3-Cyclohexenyl-methyl,
 1-(3-Cyclohexenyl)-äthyl,
 2-(2-Cyclohexenyl)-äthyl oder
 3-(2-Cyclohexenyl)-propyl.

Diese Kohlenwasserstoffreste, insbesondere die Alkylreste mit 1-5 Kohlenstoffatomen, können an beliebiger Stelle substituiert sein. Sie können als Substituenten besonders ein oder mehrere Halogenatome, z. B. Fluor, Brom und in erster Linie Chlor, aufweisen. Als halogen-substituierte Alkylreste sollen z. B. genannt werden der

Trifluormethyl-, Chlormethyl-, 2-Chlor-äthyl-,
 Dichlormethyl-, Trichlormethyl- oder
 Brommethylrest.

Andere Substituenten sind z. B. Aminogruppen, wie eine primäre Aminogruppe, sekundäre Aminogruppen, z. B. eine N-Alkylamino-, wie die N-Methylamino- oder N-Äthylamino-, eine N-Arylamino-, z. B. die N-Phenyl-amino-, oder eine N-Aralkyl-amino-, z. B. die N-Benzyl-amino-, oder besonders eine tertiäre Aminogruppe, in erster Linie eine N,N-Dialkyl-amino-, in denen die Alkylreste 1-7 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die

N,N-Dimethyl-amino-,
 N-Äthyl-N-methyl-amino-,
 N,N-Diäthyl-amino-,
 N,N-Dipropyl-amino-,
 N,N-Diisopropyl-amino- oder

N,N-Dibutyl-amino-,
 eine N-Cycloalkyl-N-alkylaminogruppe, z. B. die
 N-Cyclopentyl-N-methylamino- oder
 N-Cyclohexyl-N-methylamino-,
 eine N-Aralkyl-N-alkylaminogruppe, z. B. die
 N-Benzyl-N-methylamino-,

N-Methyl-N-(2-phenyl-äthyl)-amino- oder eine N,N-Alkyl-aminogruppe, in denen der niedere Alkylrest 4–6 Kohlenstoffatome aufweist, wie ein Pyrrolidinorest, z. B. der

5 Pyrrolidino- oder 2-Methyl-pyrrolidinorest, ein Piperidinorest, z. B. der

2-Piperidino-, 2-Methyl-piperidino-, 3-Methyl-piperidino-, 4-Methyl-piperidino-, 3-Hydroxy-piperidino-, 3-Acetoxy-piperidino- oder 3-Hydroxymethyl-piperidinorest, oder eine N,N-Hexamethylen-imino- oder eine N,N-Oxaalkyl-aminogruppe, in welcher der Oxaalkylrest vorzugsweise 4 Kohlenstoffatome enthält, wie z. B. der Morpholinorest, oder eine N,N-Azaalkyl-aminogruppe, in der der Azaalkylrest vorzugsweise 4 Kohlenstoffatome enthält, z. B. der

1-Piperazino-, 4-Methyl-1-piperazino-, 4-Hydroxyäthyl-1-piperazino- oder 4-Acetoxyäthyl-1-piperazinorest.

20 Weitere Substituenten, die an den aliphatischen Kohlenwasserstoffresten, vorzugsweise an Alkylresten, sitzen können, sind z. B. Hydroxylgruppen, Acyl-, N-Acyl-amino- oder Acyloxygruppen, worin der Acylrest den Rest einer organischen Carbonsäure, z. B. einer substituierten Kohlensäure, wie Methoxykohlensäure, Äthoxykohlensäure oder Benzyloxykohlensäure, einer aliphatischen Carbonsäure, wie einer Alkan-

30 carbonsäure, z. B. Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure oder Pivalinsäure, einer Alkencarbonsäure, z. B. Acrylsäure oder Methylacrylsäure, einer aliphatischen Dicarbonsäure, z. B. Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure, oder Halbesten dieser Säuren mit Alkanolen, z. B. mit Methanol oder Äthanol, einer Arylcarbonsäure, besonders einer monocyclischen Arylcarbonsäure, z. B. Benzoe- oder substituierte Benzoesäuren, einer araliphatischen Carbonsäure, besonders einer monocyclischen Aralkancarbonsäure, z. B. Phenylelessigsäure, Diphenylelessigsäure oder Dihydrozimtsäure, welche im aromatischen Teil auch weitere Substituenten enthalten können, oder monocyclische Aralkancarbonsäuren, wie Zimtsäure oder substituierte Zimtsäuren. Als Substituenten, die an diesen Carbonsäuren sitzen können, sollen z. B. genannt werden Alkylreste, wie Methyl- oder Äthylreste, Alkoxyreste, z. B. Methoxy oder Äthoxy, Alkylendioxyreste, z. B. Methylendioxy-Alkylmercapto-, z. B. Methylmercapto-, Nitro- oder

35 Aminogruppen, in erster Linie tertiäre Aminogruppen, wie N,N-Dialkylamino- z. B. N,N-Dimethylamino- oder N,N-Diäthylaminogruppen, Halogenatome, z. B. Fluor, Chlor oder Brom, oder

Halogenalkyl, wie Trifluormethyl.

Ferner können diese Kohlenwasserstoffe, besonders die Alkylreste, auch durch verätherte Hydroxy- oder Mercaptogruppen substituiert sein, wobei die Hydroxy- bzw. Mercaptogruppen aliphatische Kohlenwasserstoffreste tragen, wie Alkyl-, z. B.

Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, oder Alkenyl-, z. B. Vinyl-, Allyl-, oder Aryl-, oder besonders monocyclische Aryl-, z. B. Phenyl- oder substituierte Phenyl-, oder bicyclische Aryl-, wie 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-, oder substituierte Naphthylgruppen, oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie monocyclische Aralkyl-, z. B. Benzyl-, 1-Phenyl-äthyl- oder 2-Phenyl-äthyl-, oder substituierte Aralkylgruppen.

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste und ganz besonders die Arylreste der verätherten Hydroxyl- bzw. Mercaptogruppen können noch weitere Substituenten tragen, wie

Alkylreste, z. B. Methyl oder Äthyl, Alkoxygruppen, z. B. Methoxy- oder Äthoxygruppen, Alkylendioxy-, z. B. Dimethylendioxygruppen, Nitro- oder Amino-, besonders tertiäre Aminogruppen, wie N,N-Dialkylamino-, z. B.

N,N-Dimethylamino- oder N,N-Diäthylaminogruppen, Halogenatome, z. B. Fluor, Chlor oder Brom, oder Halogenalkyl-, wie Trifluormethylreste.

Der Rest R₂ kann aber auch Arylgruppen, wie monocyclische Aryl-, z. B. Phenyl-, oder substituierte Phenyl- oder bicyclische Aryl-, z. B. 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-, oder substituierte Naphthylreste, oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, besonders monocyclische oder bicyclische Aralkyl-, z. B.

Benzyl-, 1-Phenyl-äthyl-, 2-Phenyl-äthyl-, 3-Phenyl-propyl- oder 1-Naphthyl-methylreste, oder monocyclische oder bicyclische Aralkenyl-, z. B. 2-Phenyl-äthenylreste, darstellen, wobei diese Reste im aromatischen Teil weitere Substituenten tragen können, wie sie oben für die Arylreste der verätherten Hydroxyl- bzw. Mercaptogruppen genannt wurden. Die am Arylrest sitzenden Substituenten, besonders im monocyclischen Arylrest, können an irgendeiner der verfügbaren Stellungen sitzen, wobei ein oder mehrere von den genannten, gleichen oder verschiedenen Substituenten vorhanden sein können.

Weiterhin kann der Rest R₂ auch für einen heterocyclischen Rest stehen, besonders einen monocyclischen oder bicyclischen, heterocyclischen Rest, welcher 5–6 Ringkohlenstoffatome enthält, wie ein Pyridylrest, z. B. der

2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, oder ein Piperidylrest, z. B. der 1-Methyl-4-piperidyl-, ein Thienylrest, z. B. der 2-Thienyl-, ein Furylrest, z. B. der 2-Furyl-,

ein Chinolyrest, z. B. 6-Chinoly-,
oder heterocyclisch-aliphatische Kohlenwasserstoff-
reste, wie monocyclische Heterocyclalkylreste, z. B.

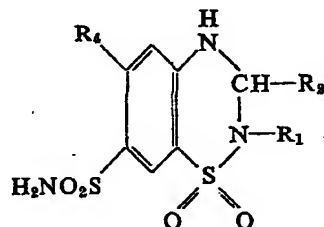
- 5 1-Methyl-3-pyrrolidyl-methyl-,
1-Methyl-3-piperidyl-methyl- oder
2-(1-Methyl-2-piperidyl)-äthylrest.

Diese Reste können auch weitere Substituenten, be-
sonders Alkylgruppen, wie Methyl- oder Äthylgrup-
pen, niedere Alkoxy-, z. B. Dimethoxy- oder Äthoxy-
gruppen, oder Halogenatome, z. B. Fluor, Chlor oder
Brom, tragen.

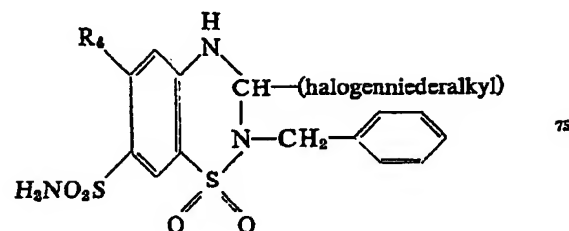
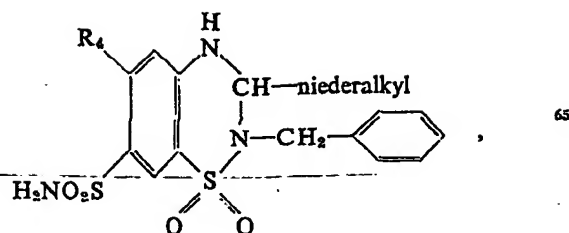
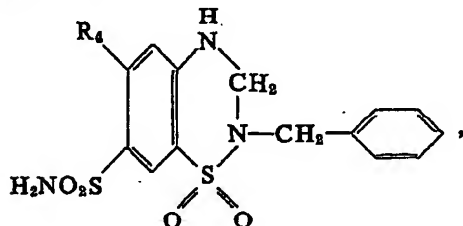
Der Rest R_4 steht besonders für ein Wasserstoff-
atom, kann aber auch für einen Alkyl-, z. B. den
15 Methyl- oder Äthylrest, stehen.

Der Rest R_4 ist besonders ein Halogenatom, wie
Fluor, Brom oder Jod und in erster Linie Chlor.
Ferner kann er auch für Alkylreste, z. B. Methyl-
oder Äthylreste, oder einen Halogenalkylrest, z. B.
20 den Trifluormethylrest, stehen.

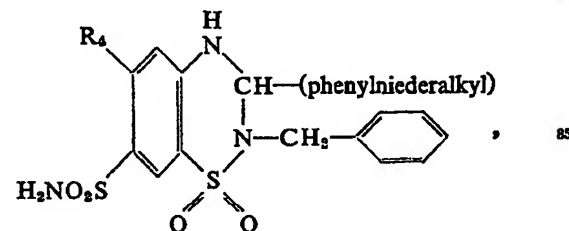
Die neuen 2-araliphatischen 3,4-Dihydro-1,2,4-
benzothiadiazin-1,1-dioxyde und ihre Salze zeigen
eine diuretische und natriuretische Wirksamkeit und
können als Heilmittel Verwendung finden. In erster
25 Linie sind Verbindungen der Formel



und deren Salze, z. B. die Natrium- oder Kalium-
salze, durch eine hervorragende diuretische Wirksam-
keit, die mit einer ausgesprochenen blutdrucksenken-
den Wirksamkeit verbunden ist, ausgezeichnet. Darin
40 stehen R_1 besonders für Phenylalkyl, wie Benzyl,
1-Phenyl-äthyl, 2-Phenyl-äthyl, R_2 für Wasserstoff,
Alkyl, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl,
n-Butyl oder Isobutyl, Halogenalkyl, z. B. Chlor-
methyl oder Dichlormethyl, Phenylalkyl-mercapto-
alkyl, z. B. Benzylmercapto-methyl, oder Phenyl-
alkyl, wie Benzyl-, 1-Phenyl-äthyl oder 2-Phenyl-
äthyl, und R_4 für Halogen, wie Fluor, Brom und in
erster Linie für Chlor, oder Halogenalkyl, wie Tri-
fluormethyl. Aus dieser Gruppe ragen in bezug auf
50 ihre Wirksamkeit noch die Verbindungen der For-
meln



und



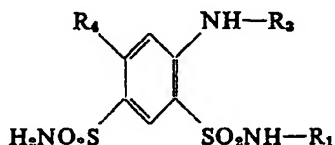
worin R_4 für Chlor oder Trifluormethyl steht und
niederalkyl einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoff-
atomen darstellt. Als besonders wirksame Verbind-
ungen sollen z. B. genannt werden das

- 2-Benzyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-Benzyl-7-sulfamyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-Benzyl-6-chlor-3-methyl-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-Benzyl-3-methyl-7-sulfamyl-6-trifluormethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-Benzyl-6-chlor-3-isobutyl-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-Benzyl-3-isobutyl-7-sulfamyl-6-trifluormethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-Benzyl-6-chlor-3-dichlormethyl-7-sulfamyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-Benzyl-3-dichlormethyl-7-sulfamyl-6-trifluor-
methyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-
1,1-dioxyd,
2,3-Dibenzyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2,3-Dibenzyl-7-sulfamyl-6-trifluormethyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
6-Chlor-2-(1-phenyl-äthyl)-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
2-(1-Phenyl-äthyl)-7-sulfamyl-6-trifluormethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd,
6-Chlor-2-(2-phenyl-äthyl)-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd oder

2-(2-Phenyl-äthyl)-7-sulfamyl-6-trifluormethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd.

Die genannten Verbindungen können als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit den pharmazeutischen organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägersubstanzen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten. Für die Bildung derselben kommen solche Stoffe in Frage, die mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, wie z. B. Wasser, Gelatine, Milchsucker, Stärke, Stearylalkohol, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Gummi, Propylenglykol, Polyalkylenglykole oder andere bekannte Arzneimittelträger. Die pharmazeutischen Präparate können z. B. als Tabletten, Dragées, Kapseln oder in flüssiger Form als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe, z. B. hypotensive Mittel, enthalten, wie Rauwolfia- oder Veratrum-Alkaloide, beispielsweise Reserpin, Rescinnamin, Deserpidin, halbsynthetische Rauwolfia-Analoga, z. B. Syringopin, Germin oder Protoveratrin, synthetische hypotensive Mittel, z. B. Hydralazin, Dihydralazin, oder Ganglienblocker, wie Chlorisondamin.

Die neuen Verbindungen werden erfindungsgemäß erhalten, wenn man ein 2,4-Disulfamyl-anilin der Formel

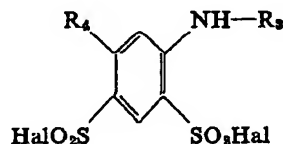


mit einem Aldehyd der Formel R_2-CHO oder einem Polymeren oder reaktionsfähigen Derivat davon umgesetzt. Vorzugsweise nimmt man die Umsetzung mit dem Aldehyd in Gegenwart einer Säure, wie einer Mineralsäure, beispielsweise einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Schwefelsäure, wenn erwünscht, in wasserfreier Form vor. Der Aldehyd der Formel R_2-CHO kann auch in Form eines seiner Polymeren oder reaktionsfähigen funktionellen Derivate, z. B. Paraformaldehyd, Trioxan, Hexamethylen-tetramin, oder eines Acetals, z. B.

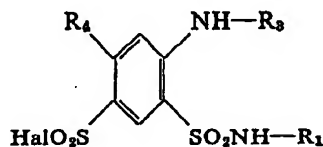
Dimethoxymethan, 1,1-Diäthoxymethan,
1,1-Dimethoxyäthan, 1,1-Dimethoxyisobutan,
1,1-Diäthoxyisobutan,
2,2-Dichlor-1,1-dimethoxymethan oder
2,2-Dichlor-1,1-diäthoxyäthan,
oder anderer funktioneller Derivate des diesen zu Grunde liegenden Dioxymethans verwendet werden.
Die Reaktion wird in erster Linie mit ungefähr äqui-

valenten Mengen der Reaktionskomponenten durchgeführt. Durch höhere Mengen an Aldehyd werden gegebenenfalls die Ausbeuten durch Bildung von höheren Kondensationsprodukten vermindert. Verwendet man den Aldehyd in Form eines seiner reaktionsfähigen Derivate, nimmt man die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer Säure, z. B. einer der obengenannten, vor. Man kann auch in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Kondensationsmittels, z. B. einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxyds, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, arbeiten, wobei man den Aldehyd vorzugsweise als solchen verwendet. Die Reaktion läßt sich in Abwesenheit oder vorzugsweise in Gegenwart von Lösungsmitteln, wie eines Äthers, z. B. p-Dioxan oder Diäthylenglykol-dimethyläther, eines Alkohols, wie Methanol oder Athanol, eines Formamids, z. B. Dimethylformamid, oder wäßrigen Mischungen der genannten Lösungsmittel oder Wasser, bei Raum- oder erhöhter Temperatur und bei normalem oder erhöhtem Druck oder in Gegenwart eines inerten Gases, wie Stickstoff, durchführen.

Die 2-(N- R_1 -Sulfamyl)-4-sulfamyl-5- R_4 -anilinverbindungen, welche als Ausgangsstoffe verwendet werden, sind neu und lassen sich erhalten, wenn man ein Anilin-2,4-disulfonylhalogenid der Formel

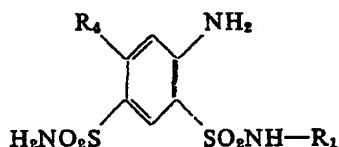


worin Hal für ein Halogenatom, besonders für Chlor, steht, mit ungefähr 2 Mol Äquivalenten eines Amins der Formel R_1-NH_2 , worin R_1 die obengenannte Bedeutung besitzt, umgesetzt und die erhaltene Verbindung der Formel



mit Ammoniak reagieren läßt. Der erste Schritt dieser Reaktion läßt sich in einem Lösungsmittel, wie in halogeniertem Alkan, z. B. Chloroform oder Methylenechlorid, oder Alkanonen, z. B. Aceton, durchführen. Die erhaltenen 2-Sulfamyl-anilin-4-sulfonyl-halogenide können von gegebenenfalls gebildeten 2,4-Disulfamyl-anilinen auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten in einem bestimmten Lösungsmittel getrennt werden. So läßt sich z. B. das 2,4-Bis-(N- R_1 -sulfamyl)-anilin aus der Reaktionsmischung ausfällen und durch Filtrieren entfer-

nen, während das gewünschte 2-(N-R₁-Sulfamyl)-anilin-4-sulfonylhalogenid im Filtrat verbleibt. Das letztere reagiert dann mit Ammoniak. Dazu kann man flüssigen Ammoniak verwenden, der gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen kann, oder man löst z. B. die Verbindungen in einem organischen Lösungsmittel, wie Aceton oder weniger günstig in Wasser, und setzt mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Ammoniak um. Dabei kann man auch die Trennung des 2-(N-R₁-Sulfamyl)-anilin-4-sulfonylchlorids von gegebenenfalls gebildeten 2,4-Bis-(N-R₁-sulfamyl)-anilinverbindungen erst nach der Reaktion mit Ammoniak vornehmen. Besonders wertvoll als Ausgangsstoffe sind die Verbindungen der Formel

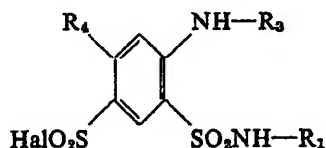


worin R₁ für ein Phenylalkyl, z. B. dem Benzyl, 1-Phenyl-äthyl, 2-Phenyl-äthyl, und R₄ für Halogen, z. B. Fluor, Brom und im besonderen Chlor, oder Halogenalkyl, z. B. Trifluormethyl, steht. Als solche Verbindungen sollen z. B.

das 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-4-sulfamyl-anilin und

das 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-4-sulfamyl-5-trifluormethyl-anilin genannt werden.

Auch die Verbindungen der Formel



sind neu. Besonders wertvoll sind solche Verbindungen, worin Hal für ein Chloratom steht und worin R₁ einen Phenylalkyl-, z. B. den Benzyl-, 1-Phenyl-äthyl- oder 2-Phenyl-äthylrest bedeutet, R₃ für Wasserstoff und R₄ für Halogen, z. B. Fluor, Brom oder besonders Chlor, oder Halogenalkyl, z. B. Trifluormethyl, stehen. Als solche sollen genannt werden

das 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-anilin-4-sulfamyl-chlorid und

das 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-trifluormethyl-anilin-4-sulfamyl-chlorid.

Je nach den Reaktionsbedingungen erhält man die neuen Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer Salze. Erhaltene Metallsalze können z. B. durch Reaktion mit wäßrigen, sauren Mitteln, wie Mineralsäure, z. B. Halogenwasserstoffsäure, beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, in die freien Verbindungen übergeführt werden. Diese wiederum lassen sich in die Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, überführen durch Behandeln z. B. mit

einem Metallhydroxyd, wie Natrium- oder Kaliumhydroxyd, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkanol, z. B. Methanol oder Äthanol, oder in Wasser und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels. Dabei können Mono- oder Polysalze gebildet werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere solche Ausführungsformen des-Verfahrens, in denen man von solchen Ausgangsstoffen ausgeht und so verfährt, daß die eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen erhalten werden.

Die Temperaturen sind in den nachfolgenden Beispielen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 9 g 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-4-sulfamyl-anilin in 5 ml Diäthylenglykoldimethyläther gibt man 0,075 g Paraformaldehyd und 0,1 ml mit Salzsäuregas gesättigten Essigsäureäthylester. Man erwärmt die Reaktionsmischung eine Stunde auf dem Dampfbad, engt unter vermindertem Druck ein, gibt Wasser zum Rückstand, filtriert den festen Niederschlag ab und kristallisiert ihn dreimal aus Äthanol um. Das

2-Benzyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd schmilzt bei 238–244°.

Das in diesem Beispiel verwendete Ausgangsmaterial läßt sich wie folgt herstellen:

Zu einer Lösung von 16,5 g 5-Chlor-anilin-2,4-disulfonylchlorid in 250 ml Chloroform gibt man bei 20° 20 ml Wasser. Eine Lösung von 10,7 g Benzylamin in 20 ml Chloroform wird tropfenweise innert einer Stunde unter gutem Rühren und bei einer Temperatur von 15–20° zugegeben. Man rührt eine weitere Stunde, stellt die Lösung auf ein pH von 6–7, wäscht die Lösung mit Wasser, um vorhandenes Benzylamin-hydrochlorid zu entfernen, trocknet die organische Lösung und dampft ein. Zum Rückstand gibt man 50 ml Benzol, wobei der Rückstand kristallisiert, filtriert ab und kristallisiert das 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-anilin-4-sulfonylchlorid dreimal aus Benzol; F. 130–132°.

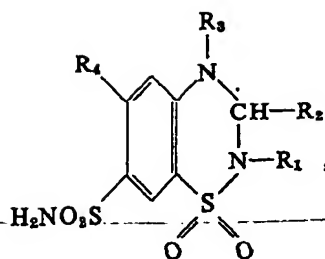
Eine Lösung von 2,9 g dieser Verbindung in 10 ml Aceton wird auf 0° gekühlt, 1,7 ml konzentriertes wäßriges Ammoniak tropfenweise unter gutem Rühren zugegeben und die Reaktionsmischung eine weitere Stunde bei 0° stengelassen. Dann fügt man Wasser zu, dampft das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und filtriert den Niederschlag ab. Das erhaltene 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-4-sulfamyl-anilin wird aus Methanol und dann aus einer 7:3-Mischung von Methanol und Wasser umkristallisiert. Es schmilzt bei 156 bis 160°.

Beispiel 2

Eine Mischung von 3,6 g 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-4-sulfamyl-anilin, 1,53 g Chloracetaldehydäthylacetal und 0,5 ml einer mit Salzsäure gesät-

tigten Essigsäureäthylesterlösung und 15 ml Diäthylenglykol-dimethyläther wird eine Stunde auf 80–90° erwärmt. Man dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, fügt zum Rückstand Wasser und Äther zu und kristallisiert ihn aus wäßrigem Äthanol um. Das so erhaltene

2-Benzyl-3-chlor-methyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd schmilzt bei 149–150°.



Beispiel 3

Eine Lösung von 3,9 g 2-(Benzyl-sulfamyl)-5-trifluormethyl-4-sulfamyl-anilin, 0,9 g einer 40%igen wäßrigen Formaldehydlösung, 15 ml Wasser und 4 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure wird 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht und dann abgekühlt. Das ausgefallene Produkt filtriert man ab, wäscht es mit Wasser und kristallisiert es zweimal in einer 1:1-Mischung von Wasser und Äthanol um. Das so erhaltene

2-Benzyl-7-sulfamyl-6-trifluormethyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd schmilzt bei 208–210°.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 3,6 g 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-4-sulfamyl-anilin in 15 ml Diäthylenglykol-dimethyläther gibt man 1,2 g Phenylacetaldehyd in 0,5 ml mit Salzsäure gesättigtem, wasserfreiem Essigsäureäthylester und erhitzt die Reaktionsmischung 2 Stunden auf 90–100°. Man dampft unter vermindertem Druck ein, gibt Wasser zu, dekantiert das Wasser vom ausgefallenen Produkt ab und kristallisiert aus einer 9:1-Mischung von Methanol und Wasser um, indem man unter vermindertem Druck eindampft, bis die Kristallisation eintritt. Nach zweimaligem Umkristallisieren schmilzt das so erhaltene

2,3-Dibenzyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd bei 234–235°.

Beispiel 5

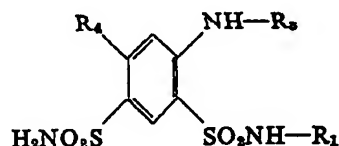
Eine Mischung von 7,1 g 2-(N-Benzyl-sulfamyl)-5-chlor-4-sulfamyl-anilin, 2,2 g Dichloracetaldehyd, 2 ml Essigsäureäthylester, der mit Salzsäure gesättigt wurde, und 30 ml Diäthylenglykol-dimethyläther wird 1½ Stunden auf 90° erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 200 ml Wasser zu und dekantiert. Der Rückstand wird in wenig Äthanol aufgenommen und die Lösung über Nacht stehengelassen. Das so erhaltene

2-Benzyl-6-chlor-3-dichlormethyl-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd schmilzt nach dem Abfiltrieren und Umkristallisieren aus Äthanol bei 268–270°.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyden der Formel

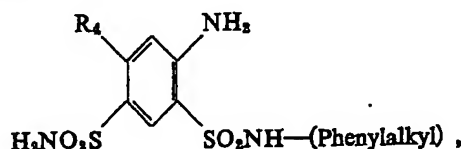
worin R₁ für einen unsubstituierten oder substituierten araliphatischen Kohlenwasserstoffrest, R₂ für Wasserstoff oder einen unsubstituierten oder substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen, aromatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, R₃ für Wasserstoff oder Alkyl und R₄ für Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2,4-Disulfamyl-anilin der Formel



mit einem Aldehyd der Formel R₂-CHO oder einem Polymeren oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt.

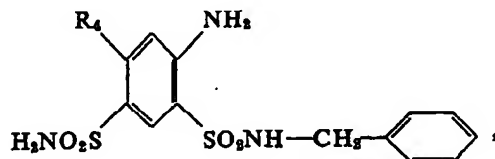
UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2,4-Disulfamyl-anilin der Formel



worin R₄ für Halogen oder Halogenalkyl steht, mit einem Aldehyd der Formel R₂-CHO, worin R₂ für Wasserstoff, Alkyl, Halogenalkyl, Phenylalkyl-mercaptoalkyl oder Phenylalkyl steht, oder einem Polymeren oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2,4-Disulfamyl-anilin der Formel



worin R_4 für Chlor oder Trifluormethyl steht, als Ausgangsstoff verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß
5 man einen Aldehyd der Formel R_2-CHO , worin R_2 für einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß
10 man einen Aldehyd der Formel

halogen-niederalkyl-CHO,

worin niederalkyl für einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, verwendet.

5. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß
15 man einen Aldehyd der Formel

phenyl-niederalkyl-CHO,

worin niederalkyl für einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, verwendet.

6. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1 und 3-5, dadurch gekennzeichnet, daß man den Aldehyd in freier Form verwendet.
20

7. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt.
25

CIBA Aktiengesellschaft



SWISS FEDERATION
SWISS OFFICE FOR INTELLECTUAL PROPERTY
SWISS PATENT NO. 386,435

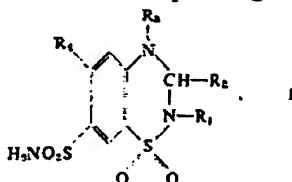
Classification:	12p, 10/01	Filing Date:	November 25, 1959, 6 p.m.
Application No.:	10967/64	Date Patent Granted:	January 15, 1965
		Publication Date:	April 15, 1965

MAIN PATENT
Ciba AG, Basel

PROCESS FOR SYNTHESIS OF 3,5-DIHYDRO-1,2,4-BENZOTHIADIAZINE 1,1-DIOXIDES

George de Stevens and Lincoln Harvey Werner, Summit (New Jersey, USA),
are named as inventors

It is known that 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides, which are unsubstituted in position 2 or are substituted by an alkyl group and their salts – in particular with alkali metals – have diuretic and natriuretic effects. It has now been found that 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides, which have an araliphatic group in position 2 of the formula



where R_1 stands for a substituted or unsubstituted araliphatic hydrocarbon group, R_2 stands for hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic or heterocyclic aliphatic hydrocarbon group, R_3 stands for a hydrogen or an alkyl and R_4 stands for a halogen, an alkyl or a haloalkyl, and the salts of these compounds have an especially strong efficacy. This invention relates to the synthesis of the compounds of formula I.

The group R_1 stands in particular for a monocyclic aralkyl group, wherein the aralkyl group preferably contains one to three carbon atoms such as the benzyl, 1-phenyl ethyl, 2-phenyl propyl, 3-phenyl propyl, α,α -dimethyl benzyl or the 2-phenyl isopropyl group.

These groups may have substituents in the aromatic moiety, e.g., alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl or isopropyl groups or haloalkyl, e.g., trifluoromethyl groups, alkoxy groups, e.g., methoxy or ethoxy groups, alkylene dioxy, e.g., methylene dioxy groups, alkyl mercapto groups, e.g., methyl mercapto or

ethyl mercapto groups, nitro or amino groups,
especially the *N,N*-dialkyl amino groups, e.g.,
N,N-dimethyl amino group, or
halogen atoms such as
fluorine, chlorine or bromine atoms.

Such substituted monocyclic aralkyl groups include, for example, substituted benzyl groups,
such as alkyl-substituted benzyl groups, e.g.,

3-methyl benzyl, 4-methyl benzyl,
alkoxy-substituted benzyl, e.g.,
2-methoxy benzyl, 4-methoxy benzyl,
3,4-dimethoxy benzyl or
3,4,5- trimethoxy benzyl,
alkylene dioxy-substituted benzyl groups, e.g.,
3,4-methylene dioxy benzyl,
alkyl mercapto-substituted benzyl groups, e.g.,
4-methyl mercapto benzyl groups,
nitro-substituted benzyl groups, e.g.,
3-nitrobenzyl or 4-nitrobenzyl groups,
N,N-dialkyl amino-substituted benzyl groups, e.g., the
3-*N,N*-dimethyl amino benzyl or
4-dimethyl amino benzyl groups, or
halogen-substituted benzyl groups, e.g.,
3-fluorobenzyl, 4-chlorobenzyl,
4-bromobenzyl, 3,4-dichlorobenzyl or
2,5-dibromobenzyl groups.

Substituted 2-phenyl ethyl groups include for example

2-alkyl-substituted phenyl ethyl groups, e.g.,
2-(3-methyl phenyl) ethyl,
2-(4-methyl phenyl) ethyl or
2-(4-isopropyl phenyl) ethyl groups,
2-(alkoxy-substituted phenyl) ethyl groups, e.g.,
2-(2-methoxy phenyl) ethyl,
2-(4-methoxy phenyl) ethyl,
2-(3,4-dimethoxy phenyl) ethyl,
2-(3,4,5-trimethoxy phenyl) ethyl,
2-(alkylene dioxy-substituted phenyl) ethyl, e.g.,
2-(3,4-methylene dioxyphehyl) ethyl,
2-(alkyl mercapto-substituted phenyl) ethyl, e.g.,
2-(4-methyl mercapto phenyl) ethyl,
2-(nitro-substituted phenyl) ethyl, e.g.,
2-(3-nitrophenyl) ethyl,
2-(4-nitrophenyl) ethyl,
2-(dialkyl amino-substituted phenyl) ethyl, e.g.,
2-(3-dimethyl amino phenyl) ethyl,

2-(4-dimethyl amino phenyl) ethyl or
2-(halogen-substituted phenyl) ethyl, e.g.,
2-(3-fluorophenyl) ethyl,
2-(4-chlorophenyl) ethyl,
2-(4-bromophenyl) ethyl,
2-(3,4-dichlorophenyl) ethyl or
2-(2,5-dibromophenyl) ethyl groups.

In other monocyclic aralkyl groups such as those mentioned above, the aromatic group may also be substituted in this way, e.g., the

1-(4-chlorophenyl) ethyl,
1-(3,4,5-trimethoxy phenyl) ethyl,
2-(3-methyl phenyl) propyl,
3-(3,4-dimethoxy phenyl) propyl,
2-(3,4-dichlorophenyl) isopropyl or
1-(3-fluorophenyl) isopropyl group.

The R_1 group may also stand for bicyclic aralkyl groups, such as the

1-naphthyl methyl, 2-naphthyl methyl,
2-(1-naphthyl) ethyl or
2-(2-naphthyl) ethyl groups,

which may also have the other substituents listed above.

The R_1 group may also denote a mono- or bicyclic aralkenyl group, e.g., the

3-phenyl-2-propenyl,
4-phenyl-2-butenyl or
3-(2-naphthyl)-2-propenyl group,

may have the substituents already listed above in the aryl groups.

In addition to standing for hydrogen, R_2 may also stand for an aliphatic hydrocarbon group, e.g., an aliphatic hydrocarbon group having one to nine carbon atoms, such as an alkyl group, e.g.,

methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,
isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl,
isopentyl, neopentyl,

and alkenyl group, e.g., vinyl or 1-propenyl,

an alkynyl group, e.g., ethynyl,

a cycloaliphatic hydrocarbon group, in particular a monocyclic saturated cycloaliphatic hydrocarbon group or such a group having one to two double bonds, and having three to seven carbon atoms as ring members, in particular a cycloalkyl group having five to six ring carbon atoms, e.g.,

cyclopentyl, cyclohexyl,

or a cycloalkenyl group with five to six ring carbon atoms, e.g.,

2-cyclopentenyl, 3-cyclopentenyl,
2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl,

or an alkyl group which has one to seven carbon atoms, especially one to three carbon atoms, and is substituted by a cycloaliphatic hydrocarbon group, especially by a monocyclic, saturated

hydrocarbon group with three to seven ring carbon atoms or such a group having one to two double bonds, for example, a cycloalkyl group with five to six ring carbon atoms, e.g.,

cyclopentyl methyl, 1-cyclopentyl ethyl,

2-cyclopentyl ethyl, 1-cyclopentyl propyl,

3-cyclopentyl propyl; cyclohexyl methyl,

1-cyclohexyl ethyl, 2-cyclohexyl ethyl,

1-cyclohexyl propyl, 3-cyclohexyl propyl,

or a cycloalkenyl alkyl group having five to six ring carbon atoms, such as

2-cyclopentenyl methyl, 3-cyclopentenyl methyl,

2-(2-cyclopentenyl) ethyl,

2-cyclohexenyl methyl,

3-cyclohexenyl methyl,

1-(3-cyclohexenyl) ethyl,

2-(2-cyclohexenyl) ethyl or

3-(2-cyclohexenyl) propyl.

These hydrocarbon groups, in particular the alkyl groups having one to five carbon atoms, may be substituted in any position. As substituents they may have in particular one or more halogen atoms, e.g., fluorine, bromine and especially chlorine. Examples of halogen-substituted alkyl groups that should be mentioned include the

trifluoromethyl, chloromethyl, 2-chloroethyl,

dichloromethyl, trichloromethyl or

bromomethyl groups.

Other substituents include, for example, amino groups such as

a primary amino group,

secondary amino groups, e.g., an *N*-alkyl amino group,

such as the *N*-methyl amino or *N*-ethyl amino group,

an *N*-aryl amino group, e.g., the *N*-phenyl amino group, or an *N*-aralkyl amino group, e.g., the *N*-benzyl amino group, or especially a tertiary amino group, particularly an *N,N*-dialkyl amino group in which the alkyl groups have one to seven carbon atoms, e.g., the

N,N-dimethyl amino,

N-ethyl-*N*-methyl amino,

N,N-diethyl amino,

N,N-dipropyl amino,

N,N-diisopropyl amino or

N,N-dibutyl amino groups,

an *N*-cycloalkyl-*N*-alkyl amino group, e.g., the

N-cyclopentyl-*N*-methyl amino or

N-cyclohexyl-*N*-methyl amino group,

an *N*-aralkyl-*N*-alkyl amino group, e.g., the

N-benzyl-*N*-methyl amino group,

N-methyl-*N*-(2-phenyl ethyl) amino group or

an *N,N*-alkylene imino group in which the low alkylene group has four to six carbon atoms, such as a pyrrolidino group, e.g., the

pyrrolidino or 2-methyl pyrrolidino group,

a piperidino group, e.g., the

2-piperidino, 2-methyl piperidino,
3-methyl piperidino, 4-methyl piperidino,
3-hydroxy piperidino, 3-acetoxy piperidino
or 3-hydroxymethyl piperidino group,
or an *N,N*-hexamethylene imino group
or an *N,N*-oxaalkylene imino group,

in which the oxaalkylene group preferably contains four carbon atoms, e.g., the morpholino group or an *N,N*-azaalkylene imino group, in which the azaalkylene group preferably contains four carbon atoms, e.g., the

1-piperazino, 4-methyl 1-piperazino,
4-hydroxyethyl 1-piperazino or
4-acetoxyethyl 1-piperazino group.

Additional substituents which may occur on the aliphatic hydrocarbon groups, preferably on the alkyl groups, include, for example, hydroxyl groups, acyl, *N*-acyl amino or acyloxy groups in which the acyl group may contain the residue of an organic carboxylic acid, e.g., a substituted carbonic acid, such as

methoxy carbonic acid, ethoxy carbonic acid or
benzyloxy carbonic acid,

an aliphatic carboxylic acid, such as an alkane carboxylic acid, e.g.,
acetic acid, propionic acid, butyric acid or
pivalic acid,

an alkene carboxylic acid, e.g.,
acrylic acid or methyl acrylic acid,

an aliphatic dicarboxylic acid, e.g.,
oxalic acid, malonic acid, succinic acid,
glutaric acid, adipic acid, maleic acid or
fumaric acid,

or hemiesters of these acids with alkanols, e.g., with methanol or ethanol, an aryl carboxylic acid, especially a monocyclic aryl carboxylic acid, e.g., benzoic acid or substituted benzoic acids, an araliphatic carboxylic acid, especially a monocyclic aralkane carboxylic acid, e.g., phenyl acetic acid, diphenyl acetic acid or dihydroxy cinnamic acid which also have other substituents in the aromatic part, or monocyclic aralkene carboxylic acids, such as cinnamic acid or substituted cinnamic acids. Substituents that may be present on these carboxylic acids include for example alkyl groups such as methyl or ethyl groups, alkoxy groups, e.g., methoxy or ethoxy, alkylene dioxy groups, e.g., methylene dioxy alkyl mercapto groups, e.g., methyl mercapto, nitro or amino groups,

in particular tertiary amino groups, such as
N,N-dialkyl amino groups, e.g., *N,N*-dimethyl amino or
N,N-diethyl amino groups,

halogen atoms, e.g.,
fluorine, chlorine or bromine atoms, or
a haloalkyl, such as trifluoromethyl.

Furthermore, these hydrocarbons, in particular the alkyl groups, may also be substituted by etherified hydroxyl or mercapto groups, whereby the hydroxyl and/or mercapto groups may have aliphatic hydrocarbon residues, such as

alkyl groups, e.g.,
methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl,
n-butyl, isobutyl groups or
alkenyl, e.g., vinyl, allyl or aryl,
or especially monocyclic aryl, e.g., phenyl
or substituted phenyl groups,
or bicyclic aryl groups, such as
1-naphthyl or 2-naphthyl groups,
or substituted naphthyl groups,
or aliphatic hydrocarbon residues, such as
monocyclic aralkyl groups, e.g., benzyl,
1-phenyl ethyl or 2-phenyl ethyl groups,
or substituted aralkyl groups.

The aliphatic hydrocarbon groups and especially the aryl groups of the etherified hydroxyl and/or mercapto groups may also have other substituents, such as
alkyl groups, e.g., methyl or ethyl groups,
alkoxy groups, e.g., methoxy or ethoxy groups,
alkylene dioxy groups, e.g., dimethylene dioxy groups,
nitro or amino groups, especially tertiary amino groups, such as *N,N*-dialkyl amino groups, e.g.,
N,N-dimethyl amino or
N,N-diethyl amino groups,
halogen atoms, e.g., fluorine, chlorine or bromine or
halo alkyl groups, e.g., trifluoro methyl groups.

The R_2 group may also include aryl groups, such as monocyclic aryl, e.g., phenyl groups,
or substituted phenyl or bicyclic aryl groups,
e.g., 1-naphthyl or 2-naphthyl groups,
or substituted naphthyl groups or aliphatic hydrocarbon residues, especially monocyclic or bicyclic aralkyl groups, e.g.,
benzyl, 1-phenyl ethyl, 2-phenyl ethyl,
3-phenyl propyl or 1-naphthyl methyl groups,
or monocyclic or bicyclic aralkenyl groups, e.g., 2-phenyl ethenyl groups, whereby these groups may also have other substituents in the aromatic part such as those listed above for the aryl groups of the etherified hydroxyl and/or mercapto groups. The substituents sitting on the aryl group, especially in the monocyclic aryl group, may also be in any of the available positions, in which case one or more of the substituents mentioned above, which may be the same or different, may also be present.

In addition, the R_2 group may also stand for a heterocyclic group, especially a monocyclic or bicyclic, heterocyclic group which contains five to six ring carbon atoms such as a pyridyl group, e.g., the

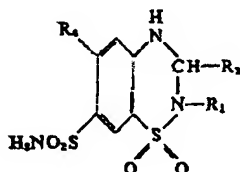
2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl group or a piperidyl group, e.g., the 1-methyl-4-piperidyl group, a thienyl group, e.g., the 2-thienyl group, a furyl group, e.g., the 2-furyl group, a quinolyl group, e.g., 6-quinolyl, or heterocyclic aliphatic hydrocarbon groups, such as monocyclic heterocyclic alkyl groups, e.g., the thenyl group, such as the 2-thenyl group or the 1-methyl-3-pyrrolidyl methyl, 1-methyl-3-piperidyl methyl or 2-(1-methyl-2-piperidyl) ethyl group.

These groups may also have other substituents, especially alkyl groups, such as methyl or ethyl groups, low alkoxy groups, e.g., dimethoxy or ethoxy groups or halogen atoms, e.g., fluorine, chlorine or bromine.

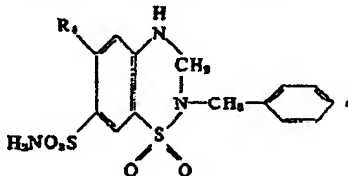
The R_3 group stands in particular for a hydrogen atom but it may also stand for an alkyl group, e.g., the methyl or ethyl group.

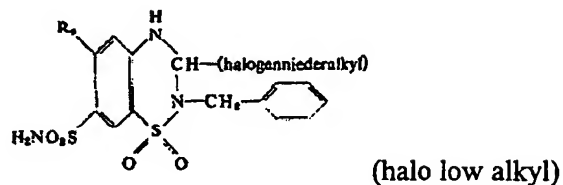
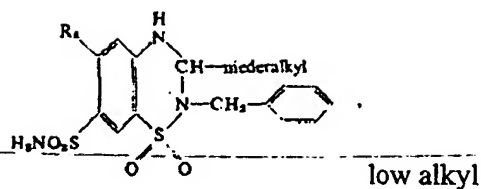
The R_4 group is in particular a halogen atom such as fluorine, bromine or iodine and especially chlorine. Furthermore it may also stand for alkyl groups, e.g., methyl or ethyl groups or a haloalkyl group, e.g., the trifluoromethyl group.

The novel 2-arylaliphatic 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides and their salts have diuretic and natriuretic effects and can be used as medications. In particular, compounds of the formula

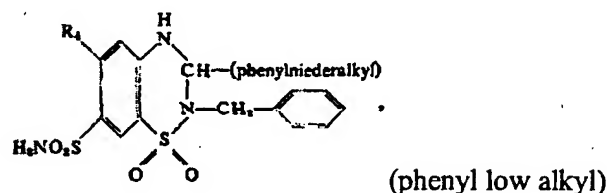


and their salts, e.g., the sodium or potassium salts are characterized by an excellent diuretic efficacy which is associated with a strong antihypertensive effect. In this formula, R_1 stands in particular for phenyl alkyl, such as benzyl, 1-phenyl ethyl, 2-phenyl ethyl, R_2 stands for hydrogen, alkyl, e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl or isobutyl, halo alkyl, e.g., chloro methyl or dichloro methyl, phenylalkyl mercapto alkyl, e.g., benzyl mercapto methyl or phenyl alkyl, e.g., benzyl, 1-phenyl ethyl or 2-phenyl ethyl, and R_4 stands for a halogen such as fluorine or bromine and especially chlorine or a halo alkyl such as trifluoromethyl. Of this group, compounds of the following formulas are especially noteworthy with respect to their efficacy:





and



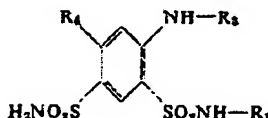
where R_4 stands for chlorine or trifluoromethyl and low alkyl denotes an alkyl group with one to four carbon atoms. Examples of especially effective compounds that can be mentioned include

- 2-benzyl-6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-benzyl-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-benzyl-6-chloro-3-methyl-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-benzyl-3-methyl-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-benzyl-6-chloro-3-isobutyl-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-benzyl-3-isobutyl-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-benzyl-6-chloro-3-dichloromethyl-7-sulfamyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-benzyl-3-dichloromethyl-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1 dioxide,
- 2,3-dibenzyl-6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2,3-dibenzyl-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 6-chloro-2-(1-phenyl ethyl)-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 2-(1-phenyl ethyl)-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide,
- 6-chloro-2-(2-phenyl ethyl)-7-sulfamyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide or

2-(2-phenyl ethyl)-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide.

The compounds listed above may be used as medications in the form of pharmaceutical preparations which contain these compounds together with the organic or inorganic, solid or liquid, pharmaceutical vehicle substances suitable for enteral, e.g., oral or parenteral administration. The substances that may be used to form the vehicles include those which do not react with the novel compounds, for example, water, gelatin, lactose, starch, stearyl alcohol, magnesium stearate, talc, vegetable oils, benzyl alcohols, rubber [sic; gum?], propylene glycol, polyalkylene glycols or other known pharmaceutical vehicles. The pharmaceutical preparations may be in the form of tablets, pills, capsules or liquids in the form of solutions, suspensions or emulsions. If necessary, they are sterilized and/or they may contain additives, for example, preservatives, stabilizers, wetting agents or emulsifiers, or salts to change the osmotic pressure or buffers. They may also contain other valuable therapeutic substances, e.g., antihypertensive agents, such as rauwolfia or veratrum alkaloids, e.g., reserpine, rescinnamine, deserpidine, semisynthetic rauwolfia analogs, e.g., syringopine, germine or protoveratrine, synthetic antihypertensive agents, e.g., hydralazine, dihydralazine or ganglia blockers such as chlorisondamine.

These novel compounds are obtained according to this invention by reacting a 2,4-disulfamyl aniline of the formula



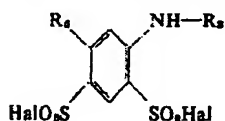
with an aldehyde of the formula R_2-CHO or a polymer or reactive derivative thereof. The reaction is preferably performed with the aldehyde in the presence of an acid such as a mineral acid such as a hydrohalic acid, e.g., hydrochloric acid or hydrobromic acid or sulfuric acid if desired in anhydrous form. The aldehyde of formula R_2-CHO may also be used in the form of its polymers or reactive functional derivatives, e.g., paraformaldehyde, trioxane, hexamethylene tetramine or an acetal, e.g.,

dimethoxy methane, 1,1-diethoxy methane,
1,1-dimethoxy ethane, 1,1-dimethoxy butane,
1,1-diethoxy isobutane,
2,2-dichloro-1,1-dimethoxy methane or
2,2-dichloro-1,1-diethoxy ethane,

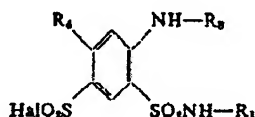
or other functional derivatives of the dioxy methane to be used as the basis for this. The reaction is carried out especially with approximately equivalent amounts of the reaction components. If necessary the yields may be reduced due to the larger quantities of aldehyde, resulting in formation of higher condensation products. If the aldehyde is used in the form of one of its reactive derivatives, the reaction is preferably performed in the presence of an acid, e.g., one of the acids mentioned above. The reaction may also be carried out in the presence or absence of a condensation agent, e.g., a base such as an alkali metal hydroxide, e.g., lithium, sodium or potassium hydroxide, in which case the aldehyde is preferably used as such. The reaction can be carried out in the absence or preferably in the presence of solvents such as an ether, e.g., *p*-dioxane or diethylene glycol dimethyl ether, an alcohol such as methanol or ethanol, a

formamide, e.g., dimethyl formamide or aqueous mixtures of these solvents or water, at room temperature or at an elevated temperature and at a normal or elevated pressure or in the presence of an inert gas such as nitrogen.

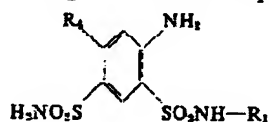
The 2-(*N*-R₁-sulfamyl)-4-sulfamyl-5-R₄-aniline compounds that are used as starting materials are novel and can be obtained when an aniline 2,4-disulfonyl halide of the formula



where Hal stands for a halogen atom, in particular for chlorine, is reacted with approximately 2 mol equivalence of an amine of the formula R₁-NH₂, where R₁ has the meaning given above, and the resulting compound of the formula



is reacted with ammonia. The first step in this reaction can be carried out in a solvent such as halogenated alkane, e.g., chloroform or methylene chloride or alkanones, e.g., acetone. The resulting 2-sulfamyl aniline-4-sulfonyl halides can be separated from 2,4-disulfamyl anilines that might be formed on the basis of their different solubilities in a certain solvent. For example, 2,4-bis-(*N*-R₁-sulfamyl) aniline can be precipitated from the reaction mixture and removed by filtration, while the desired 2-(*N*-R₁-sulfamyl)-aniline-4-sulfonyl halide remains in the filtrate. The latter then reacts with ammonia. To do so, liquid ammonia may be used and may also function as the solvent at the same time, or the compounds may be dissolved in an organic solvent such as acetone or, less favorably, in water, and reacted with a concentrated aqueous solution of ammonia. The 2-(*N*-R₁-sulfamyl) aniline-4-sulfonyl chloride can be separated from 2,4-bis-(*N*-R₁-sulfamyl) aniline compounds, which might be formed, only after the reaction with ammonia. The compounds of the following formula are especially valuable as starting materials:

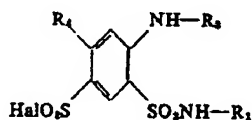


where R₁ stands for a phenyl alkyl, e.g., benzyl, 1-phenyl ethyl, 2-phenyl ethyl, and R₄ stands for halogen, e.g., fluorine, bromine and especially chlorine or a haloalkyl, e.g., trifluoromethyl.

Examples of such compounds include

- 2-(*N*-benzyl sulfamyl) 5-chloro-4-sulfamyl aniline and
- 2-(*N*-benzyl sulfamyl) 4-sulfamyl-5-trifluoromethyl aniline.

The compounds of the formula



are novel. Especially valuable compounds are those in which Hal stands for a chlorine atom and R₁ is a phenylalkyl group, e.g., the benzyl, 1-phenyl ethyl or 2-phenyl ethyl group, R₃ stands for

hydrogen and R₄ stands for halogen, e.g., fluorine, bromine or especially chlorine, or a haloalkyl, e.g., trifluoromethyl. Examples of such include

2-(*N*-benzyl sulfamyl) 5-chloroaniline 4-sulfamyl chloride and
2-(*N*-benzyl sulfamyl) 5-trifluoromethyl aniline 4-sulfamyl chloride.

Depending on the reaction conditions, the novel compounds are obtained in free form or in the form of their salts. The metal salts thus obtained may be converted to the free compounds, e.g., by reacting them with aqueous acidic agents such as mineral acids, e.g., hydrohalic acid, e.g., hydrochloric acid or sulfuric acid. These free compounds can in turn be converted to the metal salts such as alkali metal salts, by treating them, e.g., with a metal hydroxide such as sodium or potassium hydroxide in a solvent such as an alkanol, e.g., methanol or ethanol or in water and then evaporating the solvent. Mono or poly salts may be formed in this process.

This invention relates in particular to such embodiments of the method in which such starting materials are used and the procedure followed is such that the compounds described above as being especially valuable are obtained.

The temperatures given in the following examples are degrees centigrade.

Example 1

To a solution of 9 g 2-(*N*-benzyl sulfamyl)-5-chloro-4-sulfamyl aniline in 5 mL diethylene glycol dimethyl ether are added 0.075 g paraformaldehyde and 0.1 mL ethyl acetate saturated with hydrogen chloride gas. The reaction mixture is heated on a steam bath for one hour, concentrated under reduced pressure, then water is added to the residue, the solid precipitate is filtered out and recrystallized three times from ethanol. The reaction product

2-benzyl-6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

melts at 238-244°C.

The starting material used in this example can be synthesized as follows:

To a solution of 16.5 g 5-chloroaniline 2,4-disulfonyl chloride in 250 mL chloroform is added 20 mL water at 20°C. A solution of 10.7 g benzyl amine in 20 mL chloroform is added by drops within one hour at a temperature of 15-20°C while stirring well. The mixture is stirred for one more hour, the solution is adjusted to a pH of 6-7, washed with water to remove any benzylamine hydrochloride that might be present; then the organic solution is dried and evaporated. To the residue is added 50 mL benzene, whereby the residue crystallizes out, is filtered out and the 2-(*N*-benzyl sulfamyl)-5-chloroaniline 4-sulfonyl chloride is recrystallized three times from benzene, melting point 130-132°C.

A solution of 2.9 g of this compound in 10 mL acetone is cooled to 0°C, then 1.7 mL concentrated aqueous ammonia is added by drops while stirring well and the reaction mixture is left to stand for one hour more at 0°C. Then water is added, the organic solvent is evaporated under a reduced pressure and the precipitate is filtered out. The resulting 2-(*N*-benzyl sulfamyl)-5-chloro-4-sulfamyl aniline is recrystallized from methanol and then from a 7:3 mixture of

methanol and water. It melts at 156 to 160°C.

Example 2

A mixture of 3.6 g 2-(*N*-benzyl sulfamyl)-5-chloro-4-sulfamyl aniline, 1.53 g chloro acetaldehyde diethyl acetal and 0.5 mL of an ethyl acetate solution saturated with hydrochloric acid and 15 mL diethylene glycol dimethyl ether is heated to 80-90°C for one hour. The solvent is evaporated off under a reduced pressure, water and ether are added to the residue and it is recrystallized from aqueous ethanol. The resulting

2-benzyl-3-chloromethyl-6-chloro-7-sulfamyl-
3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide
melts at 149-150°C.

Example 3

A solution of 3.9 g 2-(benzyl sulfamyl)-5-trifluoromethyl-4-sulfamyl aniline, 0.9 g of a 40% aqueous formaldehyde solution, 15 mL water and 4 drops of concentrated sulfuric acid is boiled at reflux for 3 hours and then cooled. The precipitated product is filtered out, washed with water and recrystallized twice in a 1:1 mixture of water and ethanol. The resulting

2-benzyl-7-sulfamyl-6-trifluoromethyl-3,4-
dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide
melts at 208-210°C.

Example 4

To a solution of 3.6 g 2-(*N*-benzyl sulfamyl)-5-chloro-4-sulfamyl aniline in 15 mL diethylene glycol dimethyl ether is added 1.2 g phenyl acetaldehyde in 0.5 mL anhydrous ethyl acetate saturated with hydrochloric acid, and the reaction mixture is heated for 2 hours at 90-100°C. The mixture is evaporated under a reduced pressure, then water is added, the water is decanted from the precipitated product, which is recrystallized from a 9:1 mixture of methanol and water by evaporating under a reduced pressure until crystallization occurs. After recrystallizing twice, the resulting

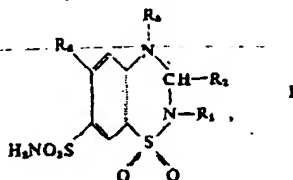
2,3-dibenzyl-6-chloro-7-sulfamyl-3,4-dihydro-
1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide
melts at 234-235°C.

Example 5

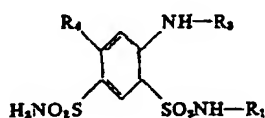
A mixture of 7.1 g 2-(*N*-benzyl sulfamyl)-5-chloro-4-sulfamyl aniline, 2.2 g dichloro acetaldehyde, 2 mL ethyl acetate saturated with hydrochloric acid and 30 mL diethylene glycol dimethyl ether is heated at 90°C for 1½ hours. After cooling, 200 mL water is added and decanted. The residue is dissolved in a small amount of ethanol and the solution is left to stand overnight. The resulting
2-benzyl-6-chloro-3-dichloromethyl-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide
melts at 268-270°C after filtering out and recrystallizing from ethanol.

PATENT CLAIM

A process for synthesis of 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides



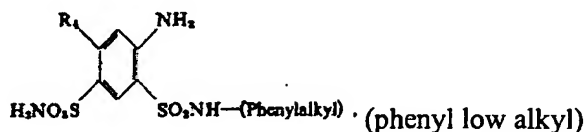
where R_1 stands for a substituted or unsubstituted araliphatic hydrocarbon residue, R_2 stands for hydrogen or a substituted or unsubstituted aliphatic, cycloaliphatic, araliphatic, aromatic, heterocyclic or heterocyclic aliphatic hydrocarbon residue, R_3 stands for hydrogen or alkyl and R_4 stands for halogen, alkyl or haloalkyl, characterized in that a 2,4-disulfamyl aniline of the formula



is reacted with an aldehyde of the formula $R_2\text{-CHO}$ or a polymer or a reactive derivative thereof.

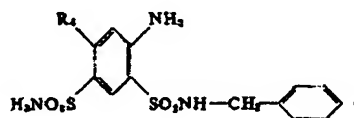
SUBCLAIMS

1. The process according to the Patent Claim, characterized in that a 2,4-disulfamyl aniline of the formula



where R_4 stands for halogen or a haloalkyl, is reacted with an aldehyde of the formula $R_2\text{-CHO}$ where R_2 stands for hydrogen, alkyl, haloalkyl, phenylalkyl, mercapto alkyl or phenyl alkyl or a polymer or a reactive derivative thereof.

2. The process according to the Patent Claim and Subclaim 1, characterized in that a 2,4-disulfamyl aniline of the formula



where R_4 stands for chlorine or trifluoromethyl, is used as the starting material.

3. The process according to the Patent Claim and Subclaims 1 and 2, characterized in that an aldehyde of the formula $R_2\text{-CHO}$, where R_2 stands for an alkyl group with one to four carbon atoms, is used.

4. Process according to the Patent Claim and Subclaims 1 and 2, characterized in that an

aldehyde of the formula

halogen low alkyl CHO,

where low alkyl stands for an alkyl group having one to four carbon atoms, is used.

5. The process according to the Patent Claim and Subclaims 1 and 2, characterized in that an aldehyde of the formula

phenyl low alcohol CHO,

where low alcohol stands for an alkyl group with one to four carbon atoms, is used.

6. The process according to the Patent Claim and Subclaims 1 and 3-5, characterized in that the aldehyde is used in free form.

7. The process according to the Patent Claim, characterized in that the resulting compounds of formula I are converted to their salts.

CIBA AG